JC17 Rec'd PCT/PTO 01 JUN 2005

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant

Masayuki KIMURA et al.

Mail Stop PCT

Appl. No:

Not Yet Assigned

PCT Branch

I. A. Filed

December 2, 2003

(U.S. National Phase of PCT/JP2003/015398)

For

: METHOD FOR REMOVING LEUKOCYTES, LEUKOCYTE REMOVAL

FILTER AND THE USE THEREOF

CLAIM OF PRIORITY

Commissioner for Patents
U.S. Patent and Trademark Office
Customer Service Window, Mail Stop PCT
Randolph Building
401 Dulany Street
Alexandria, VA 22314

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 and 365 based upon Japanese Application No. 2002/349329, filed December 2, 2002. The International Bureau already should have sent a certified copy of the Japanese application to the United Stated designated office. If the certified copy has not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted, Masayuki KIMURA et al.

Bruce H. Bernstein Reg. No. 29,027 Leslie J. Paperner

Reg. No. 33,329

June 1, 2005 GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C. 1950 Roland Clarke Place Reston, VA 20191 (703) 716-1191

BEST AVAILABLE COPY

日本国特許庁 JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP 03/15398

02.12.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 Date of Application:

2002年12月 2日

出 顯 番 号 Application Number:

特願2002-349329

[ST. 10/C]:

[JP2002-349329]

出 願 人
Applicant(s):

旭メディカル株式会社

RECEIVED
2 2 JAN 2004

WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT

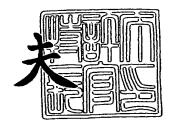
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN

COMPLIANCE WITH

RULE 17.1(a) OR (b)

特許庁長官 Commissioner, Japan Patent Office 2004年 1月 7日

今井康





【書類名】

特許願

【整理番号】

X1020933

【あて先】

特許庁長官 太田 信一郎 殿

【国際特許分類】

A61M 1/16

【発明者】

【住所又は居所】 大分県大分市大字里2111番地2 旭メディカル株式

会社内

【氏名】

木村 真之

【発明者】

【住所又は居所】 大分県大分市大字里2111番地2 旭メディカル株式

会社内

【氏名】

山田 幸弘

【特許出願人】

【識別番号】 000116806

【氏名又は名称】 旭メディカル株式会社

【代理人】

【識別番号】

100090941

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤野 清也

【選任した代理人】

【識別番号】 100113837

【弁理士】

【氏名又は名称】 吉見 京子

【選任した代理人】

【識別番号】 100076244

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤野 清規

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 014834

【納付金額】

21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】

明細書 1

【物件名】

図面 1

【物件名】

要約書 1

【プルーフの要否】

要



【書類名】

明細書

【発明の名称】 白血球除去フィルター材

【特許請求の範囲】

【請求項1】 厚さ0.3mm相当の地合指数が50以下である多孔質体か らなることを特徴とする白血球除去フィルター材。

【請求項2】 多孔質体の平均孔径が1 μ m以上10 μ m以下である請求項 1に記載の白血球除去フィルター材。

【請求項3】 多孔質体の空隙率が70%以上95%以下である請求項1ま たは2に記載の白血球除去フィルター材。

【請求項4】 多孔質体が不織布であって、その平均繊維径が0.3 μ m以 上3.0μm以下である請求項1乃至3のいずれかに記載の白血球除去フィルタ 一材。

請求項1乃至4のいずれかに記載の白血球除去フィルター材 【請求項5】 が流体の入口および出口を有する容器に充填されてなることを特徴とする白血球 除去フィルター。

【請求項6】 厚さ0.3mm相当の地合指数が50以下であることを指標 とする、多孔質体からなる白血球除去フィルター材の選択評価方法。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】

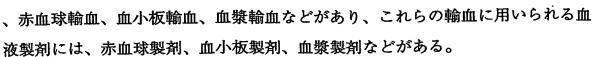
本発明は、輸血用の血液製剤、即ち全血製剤、赤血球製剤、血小板製剤等に混 入している白血球を捕捉するための、または体外循環白血球除去療法に用いられ る白血球除去フィルター材に関する。

[0002]

【従来の技術】

輸血の分野においては、供血者から採血した血液に抗凝固剤を添加した全血製 剤を輸血する、いわゆる全血輸血に加えて、全血製剤から受血者が必要とする血 液成分を分離し、その血液成分を輸注する、いわゆる成分輸血が一般的に行われ るようになっている。成分輸血には、受血者が必要とする血液成分の種類により





[0003]

また、最近では、血液製剤中に含まれている白血球を除去してから血液製剤を 輸血する、いわゆる白血球除去輸血が普及してきている。これは、輸血に伴う頭 痛、吐き気、悪寒、非溶血性発熱反応などの比較的軽微な副作用や、受血者に深 刻な影響を及ぼすアロ抗原感作、ウィルス感染、輸血後GVHDなどの重篤な副作用 が、主として輸血に用いられた血液製剤中に混入している白血球が原因で引き起 こされることが明らかにされたためである。

[0004]

頭痛、吐き気、悪寒、発熱などの比較的軽微な副作用を防止するためには、血液製剤中の白血球を、残存率が $10^{-1} \sim 10^{-2}$ 以下になるまで除去すればよいと言われている。また、重篤な副作用であるアロ抗原感作やウィルス感染を防止するためには、白血球を残存率が $10^{-4} \sim 10^{-6}$ 以下になるまで除去する必要があると言われている。

[0005]

また、近年ではリウマチ、潰瘍性大腸炎等の疾患の治療に、血液の体外循環に よる白血球除去療法が行なわれるようになってきており、高い臨床効果が得られ ている。

[0006]

現在、血液製剤から白血球を除去する方法には、大きく分けて遠心分離機を用いて血液成分の比重差を利用して白血球を分離除去する遠心分離法と、不織布等の繊維集合体や連続気孔を有する多孔構造体などからなるフィルター材を用いて白血球を除去するフィルター法の2種類がある。白血球を粘着又は吸着により除去するフィルター法は、操作が簡便であること、及びコストが安いことなどの利点を有するため現在最も普及している。

[0007]

上記の不織布等の繊維集合体や連続気孔を有する多孔構造体などのフィルター 材による白血球除去の機構は、主としてフィルター材表面と接触した白血球が、





フィルター材表面に粘着又は吸着されることによるとされている。従って、従来のフィルター材における白血球除去性能の向上の手段として、フィルター材と白血球との接触頻度を高めること、即ち繊維径やフィルター材の細孔径を小さくしたり、嵩密度を高めることなどの検討が行われている(特許文献1参照)。

[0008]

しかしながら、全血製剤あるいは赤血球製剤のように、製剤中に高い割合で赤血球を含む製剤においては、上記の手段のみを用いて高性能化を行うには限界があった。より具体的には、白血球のフィルター材への接触頻度が高まるに伴い、製剤中に高濃度で存在する赤血球のフィルター材への接触頻度が高まり、また通過抵抗も高まり、処理時間の延長や赤血球膜の破壊に伴う溶血が生じる等の問題があった。

[0009]

このような問題に対して、平均繊維直径が $0.8\mu m \sim 3.0\mu m$ の不織布または織布からなる第一のフィルター要素と平均気孔径が $1\sim 20\mu m$ の連続気孔を有する多孔質体からなる第二のフィルター要素から構成される白血球除去フィルターにより、処理圧力を増大させることなく白血球除去を行うことができることが知られている(特許文献 2 参照)。

[0010]

しかしながら、本技術も以下に述べる医療現場の新たな要求を満たすものでは なかった。

近年、医療現場においては白血球除去フィルターに対して新たな要求が提起されてきている。その要求のひとつは、白血球除去性能を向上させるよりむしろ有用成分の回収率を向上させることである。現在は有用成分の回収率を高めるため、生理食塩水や空気によってフィルター内及び回路内に残留している有用成分を回収する操作を行っているが、これを不要化して、作業を省力化させることが重要である。血液製剤の原料である血液は、善意による献血でまかなわれている貴重な血液である場合が多く、白血球除去フィルター内に残留して回収不能となった血液は、そのままフィルターと共に廃棄されて無駄になってしまうという問題点がある。そのため現行の白血球除去フィルターよりも有用成分の回収率を向上



させることは極めて有意義である。

[0011]

従って、上記の医療現場の要求を満たすため、単位体積あたりの白血球除去性能が高い白血球除去フィルター材を使用し、これまでより少ない量のフィルター材を充填した白血球除去フィルター装置が求められている。このような装置の使用によって、フィルター内に残留している有用成分を回収する操作を行わなくても、フィルター材の充填量減量に伴ってフィルター内に残留する血液量が減少し、従来のフィルター装置よりも有用成分の回収率が向上できると期待されている

[0012]

また、市場においては白血球除去フィルターに対する別の要求として、短時間で所望量の血液を処理したいといった要求がある。そのために、白血球除去フィルター装置の形状としては、従来の装置の断面積と同等もしくはさらに大きく、フィルター材の厚みが薄い形状の白血球除去フィルター装置となると考えられる。しかしながら、白血球除去性能を維持しながらフィルター材の厚みを薄くするためには、単位体積あたりの白血球除去性能を高くする必要がある。

上記した医療現場の要求を満たすに充分な先行技術は、残念ながら未だない。

[0013]

【特許文献1】

特公平2-13587号公報

【特許文献2】

特開平5-148150号公報

[0014]

【発明が解決しようとする課題】

上記従来技術の問題点に鑑み、また医療現場の新たな要求を満たすため、本発明は単位体積あたりの白血球除去性能がより高い白血球除去フィルター材を提供すること、およびそのようなフィルター材を評価する方法を提供することを課題とする。

[0015]



【課題を解決するための手段】

本発明者らは、フィルター材の構造が均一で、より多くの白血球との接触点を 有するほど高い白血球除去性能が得られると考え、鋭意研究を重ねた。その結果 、多孔質体中の孔の分布均一化によるフィルター材の効率的な活用、さらに多孔 質体が不織布の場合では、繊維の束の減少に伴う交絡点の増加により、単位体積 当たりの白血球除去性能を上げることが可能となることを見出し、本発明を得る に至った。

[0016]

即ち本発明は以下を含む。

- (1) 厚さ0.3 mm相当の地合指数が50以下である多孔質体からなることを特徴とする白血球除去フィルター材。
- (2) 多孔質体の平均孔径が 1 μ m以上 1 0 μ m以下である (1) に記載の白血球除去フィルター材。
- (3) 多孔質体の空隙率が70%以上95%以下である(1)または(2)に記載の白血球除去フィルター材。
- (4) 多孔質体が不織布であって、その平均繊維径が 0.3μ m以上 3.0μ m以下である (1) 乃至 (3) のいずれかに記載の白血球除去フィルター材。
- (5) (1) 乃至(4) の何れかに記載の白血球除去フィルター材が流体の入口 および出口を有する容器に充填されてなることを特徴とする白血球除去フィルタ ー-
- (6) 厚さ0.3 mm相当の地合指数が50以下であることを指標とする、多孔質体からなる白血球除去フィルター材の選択評価方法。

[0017]

地合指数は、多孔質体の構造の均一性を表わす指標となるものであり、本発明による白血球除去フィルター材は、従来に比べ高い白血球除去性能を有しており、血液、血液製剤に混入している白血球を捕捉するための白血球除去フィルター材として極めて有効である。また、本発明の白血球除去フィルター材の選択評価方法により高い白血球除去性能を有する白血球除去フィルターを簡便に取得することが出来る。



[0018]

【発明の実施の形態】

本発明について、以下具体的に説明する。

本発明は、厚さ0.3 mm相当の地合指数が50以下である多孔質体からなることを特徴とする白血球除去フィルター材である。ここでいう地合指数とは、多孔質体の下から光を当て、その透過光を電荷結合素子カメラ(以下CCDカメラと略す)で検知し、CCDカメラの各画素が検知した多孔質体の吸光度の変動係数(%)を10倍した値である。

具体的な算出方法は、以下のとおりである。

(1) CCDカメラにより、各画素の透過率、

透過率= (点灯時の光量-消灯時の光量) / (サンプルがない状態での点灯時の光量-サンプルがない状態での消灯時の光量) ×100(%)

を求める。

(2) 各画素の透過率を以下の式で吸光度に変換する。

吸光度=2-log(透過率)

- (3) 吸光度の平均値、標準偏差を求める。
- (4) 以下の式より、変動係数を求める。

変動係数=吸光度の標準偏差/平均吸光度×100(%)

(5)変動係数を10倍して地合指数とする。

地合指数=変動係数×10

[0019]

地合指数が低い、すなわち光がむらなく透過されているほど多孔質体の構造は 均一、すなわち多孔質体中の孔が一部に偏っておらず全体的に分布しているとみ なすことができる。反対に、多孔質体中の孔が一部に偏って存在している、すな わち地合指数が高い場合は、通過抵抗の低い部分に流れが集中してしまうため、 通過抵抗の高い部分のフィルター材は十分に活用されず、結果的に単位体積あた りの白血球除去能は低下してしまう。

[0020]



このように、多孔質体中の孔が全体的に分布していると流れが均一になり、白血球の捕捉が効率的に行われる。多孔質体が不織布の場合、地合指数が低いと不織布の繊維分散性が良い、すなわち繊維の偏りや束が少なくなり、不織布中の孔の分布が均一となる。さらには繊維の交絡点が増加し、白血球の接触点(吸着点)が増加するため、白血球除去性能が向上する。

[0021]

本発明において、地合指数はフォーメーションテスターFMT一MIII(野村商事株式会社)にて測定した。CCDカメラの総画素数は3435(サンプルサイズ=7cm×3cm)にて測定を行った。地合指数は厚みに大きく左右されるため、以下の方法により厚さ0.3mm相当の地合指数を算出した。まず、厚みが均一である厚さ0.3mm以下の多孔質体を3枚用意し、それぞれの地合指数と厚さを測定する。次に測定した多孔質体3枚のうち2枚を重ねて地合指数と厚さを測定する。全3通りの組み合わせについて地合指数の測定を終了した後、厚さと地合指数の回帰直線式を求め、それにより厚さ0.3mmの地合指数を求めた。

[0022]

本発明では、厚さ0.3 mm相当の地合指数が50以下である必要がある。地合指数が50より大きいと、白血球除去性能が低下してしまい、単位体積当たりの白血球除去性能が満足できない。反対に、地合指数が15より小さいと、多孔質体を製造する事が難しく、生産効率の点で満足できなくなるので、好ましい地合指数は15以上50以下である。より好ましい地合指数は15以上48以下、更に好ましくは15以上45以下、特に好ましくは15以上41以下である。

本発明者らが、従来の白血球除去用フィルター材の地合指数を測定したところ、50以下のものは見出せなかった。

[0023]

本発明で言う多孔質体とは、メルトプロー法やフラッシュ紡糸法あるいは抄造 法などによって製造された不織布等の繊維集合体や、連続した細孔を有するスポ ンジ構造体などの連続気孔を有する多孔構造体のことを言う。多孔質体の中では 、製造の容易さ、取扱性、加工の容易さなどの観点から、不織布が最も好ましい



。多孔質体の素材としては、ポリビニルホルマール、ポリウレタン、ポリ(メタ) アクリレート、ポリアクリロニトリル、ポリビニルアセタール、ポリエステル、ポリアミド、ポリスルホン、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、セルロース、セルロースアセテート、麻、綿、絹、ガラス、炭素等何れも適する。

[0024]

多孔質体の平均孔径は 1μ m以上 10μ m以下であるものが好ましい。より好ましくは 2μ m以上 8μ m以下、更に好ましくは 2μ m以上 6μ m以下である。平均孔径が 1μ mより小さいと血液成分が目詰まりして流れ性が低下し、また平均孔径が 10μ mより大きいと白血球が多孔質体を素通りする確率が増加してしまう。なお、本発明における平均孔径とは、Automated Perm Porometer (米国Porous Materials, Inc.)を用い、一辺が約 $5\,\mathrm{cm}$ 、厚さ約 $0.6\,\mathrm{mm}$ とした多孔質体をフッ素系不活性液体FCー43 (三菱スリーエム社製)に浸漬させた後、サンプルサイズが $4.25\,\mathrm{cm}$ のサンプルチャンバーを使用して測定した平均細孔径のことをいう。

[0025]

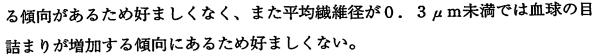
本発明における多孔質体の空隙率は、70%以上95%以下、好ましくは75%以上92%以下、より好ましくは78%以上90%である。空隙率が70%より小さいと流れ性の面で好ましくなく、反対に、95%より大きいと多孔質体の機械的強度が低下するため好ましくない。空隙率は、任意の寸法にカットした多孔質体の面積と厚み、重量および多孔質体を構成する材料の比重を測定し、以下の式(1)により求めた。

空隙率 (%) = {1-[多孔質体の重量 (g) ÷(多孔質体の面積 (c m ²) × 多孔質体の厚み (c m))]÷多孔質体を構成する材料の 比重 (g/c m ³) }×100 (1)

[0026]

多孔質体が不織布よりなる場合、その繊維は平均繊維径が 0.3 μ m以上 3.0 μ m以下、好ましくは 0.5 μ m以上 2.5 μ m以下、更に好ましくは 0.5 μ m以上 2.0 μ m以下である。平均繊維径が 3.0 μ mより大きいと比表面積が小さくなることにより白血球との接触回数が減少して白血球の捕捉が困難にな





[0027]

なお、本発明における平均繊維径とは、以下の手順に従って求められる値をい う。即ちフィルター要素を構成する1枚または複数枚の不織布から実質的に均一 と認められるフィルター要素の一部分をサンプリングし、走査型電子顕微鏡など を用いて、写真に撮る。サンプリングに際しては、フィルター要素の有効濾過断 面積部分を、1辺が0.5cmの正方形によって区分し、その中から6ヶ所をラ ンダムサンプリングする。ランダムサンプリングするには、例えば上記各区分に 番地を指定した後、乱数表を使うなどの方法で、必要ヶ所の区分を選べば良い。 また、6区分のうち最初にサンプリングした3区分は、上流側の面について、ま た残りの3区分は下流側の面について、その中央部分を拡大倍率2500倍で写 真に撮る。サンプリングした各区分について中央部分及びその近傍の箇所の写真 を撮っていき、その写真に撮られた繊維の合計本数が100本を超え、かつ最も その数が少ない本数になるまで写真を撮る。このようにして得た写真について、 写っている全ての繊維の直径を測定する。ここで直径とは、繊維軸に対して直角 方向の繊維の幅をいう。測定した全ての繊維の直径の和を、繊維の数で割った値 を平均繊維径とする。但し、複数の繊維が重なり合っており、他の繊維の陰にな ってその幅が測定できない場合、また複数の繊維が溶融するなどして、太い繊維 になっている場合、更に著しく直径の異なる繊維が混在している場合、等々の場 合には、これらのデータは削除する。また、上流側と下流側とで明らかに平均繊 維径が異なる場合には、もはやこれを単一なフィルター要素とは認めない。ここ で「明らかに平均繊維径が異なる」とは統計的に有意差が認められる場合をいう 。この場合は上流側と下流側とを異なるフィルター要素としてとらえ、両者の境 界面を見つけた後両者の平均繊維径を別々に測定し直す。

[0028]

本発明における白血球除去フィルターとは、血液の上流側に微小凝集物を捕捉 するための公知のプレフィルターがあっても良いし、下流側に公知のポストフィ ルターがあっても良い。本発明で白血球除去フィルター材は、白血球除去フィル



ターを構成する多孔質体そのものでも良いし、コーティングや薬品処理、放射線処理等の公知の技術によりその表面を改質した多孔質体でも良い。また、本発明における白血球除去フィルター材は、白血球除去フィルターの濾材すべてを構成するものでも良いし、濾材の一部を構成するものでも良い。ここでいう濾材とは、白血球除去フィルターにおける白血球を捕捉するための構成成分のことを指す

[0029]

【実施例】

以下、本発明を実施例に基づいて説明する。

【実施例1】

ポリエチレンテレフタレートからなり、目付 40 g/m^2 、厚さ0.23 mm、平均孔径 $4.4 \mu \text{ m}$ 、空隙率86%、平均繊維径 $1.3 \mu \text{ m}$ 、地合指数が41の不織布を白血球除去フィルター材として使用した。地合指数は、前記【0021】の方法で測定した。

次に白血球除去性能を評価する試験方法を記述する。血液評価に用いる血液は全血であり、採血直後の血液100mLに対して抗凝固剤であるCPD溶液を14mL加えて混和し2時間静置したものである(以後、濾過前血という)。白血球除去フィルター材8枚を有効濾過面積1.3cm²のカラムに充填し、濾過前血を流速1.2mL/minでカラム内に流し、3mLを回収した(以後、濾過後血という)。白血球除去性能は、白血球残存率を求めることにより評価した。白血球残存率はフローサイトメトリー法(装置:BECTON DICKINSON社製 FACSCalibur)を用い、次の式(2)に従い計算した。

白血球残存率=[白血球濃度(個/μ1)(濾過後血)]

÷[白血球濃度(個 $/\mu$ l)(濾過前血)] (2)

なお、各試料の調製は、血液 100μ L サンプリングし、ビーズ入り L e u c o c o u n t キット (日本ベクトン・ディッキンソン社) を用いて行った。

結果、白血球残存率は 1.61×10^{-3} となった。なお、実施例1の結果も含めてこれ以降に記述される血液評価結果については図1にすべてまとめて記載した。



[0030]

【実施例2】

ポリエチレンテレフタレートからなり、目付 40 g/m^2 、厚さ0.23 mm、平均孔径 $4.6 \mu \text{ m}$ 、空隙率8.6%、平均繊維径 $1.3 \mu \text{ m}$ 、地合指数が4.8の不織布を白血球除去フィルター材として使用した。実施例1と同様の方法にて血液試験を行った結果、白血球残存率は 3.96×10^{-3} となった。

なお、白血球残存率が 10^{-4} 以下となると、残存白血球数が測定限界近くになるために、上記の実施例においては、白血球残存率が 10^{-4} 以上になるような条件で、フィルターを作成して試験した結果を示した。実際には、白血球除去処理をする血液製剤量に適したフィルター設計をすることによって、重篤な副作用を防止するために必要な白血球残存率が $10^{-4} \sim 10^{-6}$ 以下のフィルターを得ることができる。

. [0031]

【比較例1】

ポリエチレンテレフタレートからなり、目付 40 g/m^2 、厚さ0.24 mm、平均孔径 $4.6 \mu \text{ m}$ 、空隙率8.6%、平均繊維径 $1.2 \mu \text{ m}$ 、地合指数が5.6の不織布を白血球除去フィルター材として使用した。実施例1と同様の方法にて血液試験を行った結果、白血球残存率は $1.3.2 \times 10^{-3}$ となった。

[0032]

【比較例2】

ポリエチレンテレフタレートからなり、目付39g/m 2 、厚さ0.24mm、平均孔径4.6 μ m、空隙率87%、平均繊維径1.3 μ m、地合指数が61の不織布を白血球除去フィルター材として使用した。実施例1と同様の方法にて血液試験を行った結果、白血球残存率は28.5 \times 10 $^{-3}$ となった。

[0033]

【発明の効果】

本発明の白血球除去フィルター材は、従来に比べ高い白血球除去性能を有して おり、血液、血液製剤に混入している白血球を捕捉するための白血球除去フィル ター材として極めて有効である。



[0034]

【図面の簡単な説明】

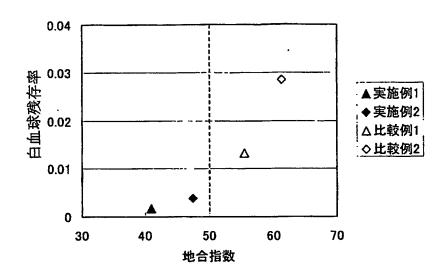
【図1】

実施例、比較例に用いた白血球除去フィルター材の血液試験の結果を示すグラ フである。



【書類名】図面

【図1】





【書類名】 要約書

【要約】

【課題】単位体積あたりの白血球除去性能がより高い白血球除去フィルター材を 提供すること。

【解決手段】厚さ0.3mm相当の地合指数が50以下である多孔質体からなることを特徴とする白血球除去フィルター材。

【選択図】 選択図なし





認定・付加情報

特許出願の番号 特願2002-349329

受付番号 50201817587

書類名 特許願

担当官 第四担当上席 0093

作成日 平成14年12月 3日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年12月 2日

次頁無



特願2002-349329

出願人履歴情報

識別番号

[000116806]

1. 変更年月日 1990年 8月31日 [変更理由] 新規登録

> 住 所 東京都千代田区内幸町1丁目1番1号 氏 名 旭メディカル株式会社

八 石 旭メノイルが八会社

2. 変更年月日 1998年 6月11日

[変更理由] 住所変更

住 所 東京都千代田区神田美土代町 9 番地 1

氏 名 旭メディカル株式会社

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:
☐ BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
☐ FADED TEXT OR DRAWING
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

☐ OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.